

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-271097

(43)Date of publication of application : 19.10.1993

(51)Int.Cl.

A61K 37/02  
A61K 9/08  
A61K 9/14  
A61K 47/26  
// C07K 7/56  
C07K 99:00

(21)Application number : 04-261285

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 30.09.1992

(72)Inventor : ENDO TAKESHI  
SAKAKIBARA HIDEO

(30)Priority

Priority number : 40328715 Priority date : 07.10.1991 Priority country : JP

## (54) ACULEACIN SOLUBILIZING AGENT AND MEDICINAL COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject medicinal composition useful as a prophylactic or therapeutic medicine for Pneumocystis carini pneumonia having an antifungal action by using a solubilizing agent for Aculeacin, containing glycyrrhizin as an active ingredient and an Aculeacin.

CONSTITUTION: The objective composition comprising a freeze-dried preparation which is dissolved in water on use and having antifungal activity is obtained by adding germ-free distilled water to a solubilizing agent for Aculeacin, containing glycyrrhizin such as dipotassium glycyrrhizinate as an active ingredient, and an Aculeacin such as Aculeacin Ay, treating the solution with ultrasonic waves for 10 minutes to accelerate solubilization into a clear solution, subjecting the solution to aseptic filtration through a 0.22 $\mu$ m membrane filter, fractionating the filtrate into vials 1ml each and freeze-drying them. Further, when sodium salicylate or sodium benzoate is added to the composition, the solubility of the Aculeacin can be increased to give turbid-free preparations even when amino acids are further added and the mixed solution is admixed to infusion liquid.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The solubilizing agent of AKUREASHIN which make glycyrrhizin an active principle.

[Claim 2] The AKUREASHIN aqosity constituent characterized by containing AKUREASHIN and glycyrrhizin, or its desiccation constituent.

[Claim 3] The AKUREASHIN aqosity constituent characterized by containing AKUREASHIN, glycyrrhizin, sodium salicylate, or sodium benzoate, or its desiccation constituent.

[Claim 4] The AKUREASHIN aqosity constituent characterized by containing AKUREASHIN, glycyrrhizin, and amino acid, or its desiccation constituent.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the solubilizing agent and remedy constituent of AKUREASHIN.

[0002]

[Description of the Prior Art] AKUREASHIN is produced by the microorganism belonging to an Aspergillus, and it is known as an antibiotic which has an antifungal action (JP,59-20350,B, JP,59-20351,B, JP,59-20352,B, JP,59-20353,B). Moreover, it is expected also as the prevention and the remedy to Pneumocystis carinii pneumonia [JP,2-288837,A, Tetrahedron Letters, 4147-4150 (1976), Helv.Chim.Acta., 62 (4), 1252-1267 (1979)].

[0003] However, AKUREASHIN is very refractory in water and it is difficult to solubilize, by the time it distributes to homogeneity in a water solution and will be in a completely clear condition macroscopically. For this reason, as the solubilization approach, solubilizing agents, such as alcohol, polyhydric alcohol, and cholic acid, were used conventionally (JP,2-288837,A). Since it may become cloudy when it dilutes with a physiological saline etc. after solubilizing, a nonionic surfactant, HCO-60 [ for example, ], TWEEN-80, etc. still need to be added of these approaches. On the other hand, the solubilization by the nonionic surfactant independent was difficult. In addition of solubilizing agents, such as the further above-mentioned surfactant, Men of safety also had a problem.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Thus, although the activity of alcohol, polyhydric alcohol, cholic acid, a nonionic surface active agent, etc. was indispensable in order to solubilize AKUREASHIN, there was a problem by Men of safety. Therefore, this invention aims at offer of a safe and stable AKUREASHIN constituent.

[0005]

[Means for Solving the Problem] That the above trouble should be solved, as a result of inquiring wholeheartedly about the solubilization approach, safety became possible [ obtaining the constituent to which AKUREASHIN is highly made as for solubilization efficiently ] by using glycyrrhizin as a solubilizing agent also unexpectedly. And the constituent found out excelling also in preservation stability.

[0006] That is, this invention offers the solubilizing agent of AKUREASHIN which make glycyrrhizin an active principle. Moreover, the AKUREASHIN aquosity constituent characterized by this invention containing AKUREASHIN and glycyrrhizin or its desiccation constituent is offered. In order to heighten the solubilization force of AKUREASHIN, when this invention person examined the solubilizing agent further, he found out that the amount of dissolutions of AKUREASHIN increased remarkably by adding sodium salicylate or sodium benzoate to the above-mentioned constituent at a surprising thing.

[0007] That is, the AKUREASHIN aquosity constituent characterized by this invention containing AKUREASHIN, glycyrrhizin, sodium salicylate, or sodium benzoate or its desiccation constituent is offered. Generally, as an approach of prescribing drugs for the patient, in a vein, can consider the inside of intramuscular and a hide, subcutaneous administration, etc., and although the approach of administering intravenously is one of the highest approaches of operating frequency after mixing drugs with an infusion solution when administering intravenously When this invention person examined the

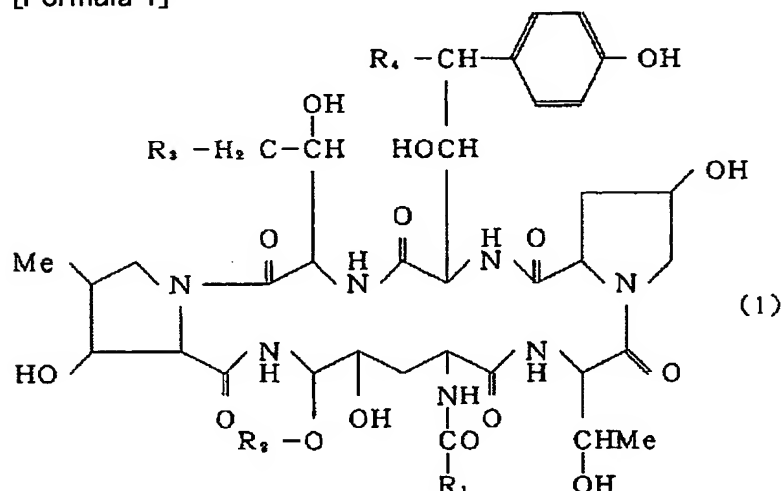
medication method of the above-mentioned AKUREASHIN constituent further, the above-mentioned constituent was mixed with the infusion solution, and the content of a solubilizing agent was remarkable and little, nebula was seen after mixing. In order to prevent this nebula, as a result of adding examination variously, it found out that nebula could be prevented by adding specific amino acid, for example, glutamic acid, an aspartic acid, a cysteine hydrochloride, etc. to the above-mentioned constituent.

[0008] That is, the AKUREASHIN aqueosity constituent characterized by this invention containing AKUREASHIN, glycyrrhizin, and amino acid or its desiccation constituent is offered. AKUREASHIN distributes to homogeneity the solubilization said to this invention here in an aqueosity solvent, and it says that it will be in a completely clear condition macroscopically. As this aqueosity solvent, distilled water is mentioned as a suitable example. Furthermore salts, the saccharide, the acid, etc. may be suitably added by this, and distilled water for injection, a physiological salt solution, honeydew, the buffer solution, etc. are mentioned as these examples. The further aforementioned aqueosity solvent may contain the water-soluble organic solvent, for example, a small amount of ethanol etc., unless toxicity is shown. An aqueosity constituent means the constituent of the shape of a solution which AKUREASHIN solubilized with the above-mentioned aqueosity solvent by this invention, and the aqueosity constituent may be suitably prepared as a desiccation constituent with the desiccation means of a conventional method.

[0009] AKUREASHIN of the active principle of this invention is general formulas (1).

[0010]

[Formula 1]

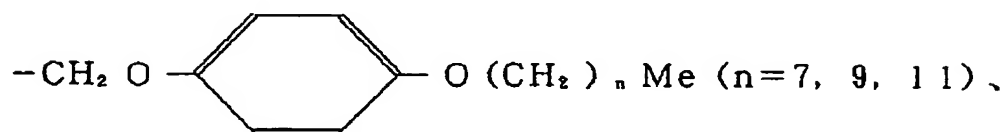
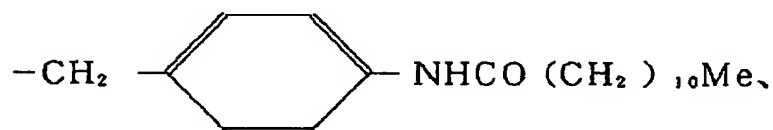
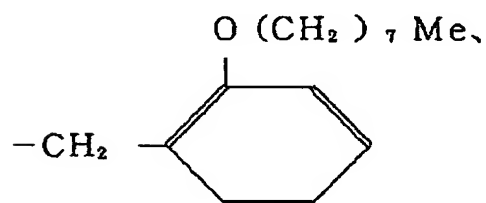
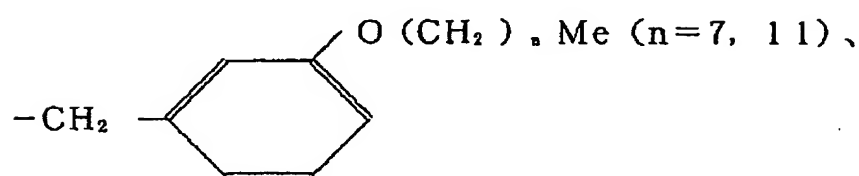
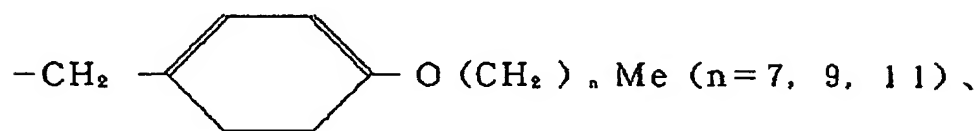


[0011] inside of formula, and R1-O- long-chain saturation, unsaturated fatty acid residue, or the benzene ring — The organic-acid residue which may contain a pyridine ring, an oxygen atom, a sulfur atom, or a nitrogen atom in a molecule is shown. R2 The amino-low-grade alkyl group by which a hydrogen atom, the low-grade alkyl group which may have a branched chain, benzyl, or the amino group may be permuted by the mono-low-grade alkyl group or the JI low-grade alkyl group is shown. R3 A hydrogen atom or -CONH2 a radical — being shown — R4 a hydrogen atom or a hydroxyl group — being shown — it is the matter expressed.

[0012] Furthermore, it sets to a general formula (1) and is a radical R1. As an example, it is [0013], for example.

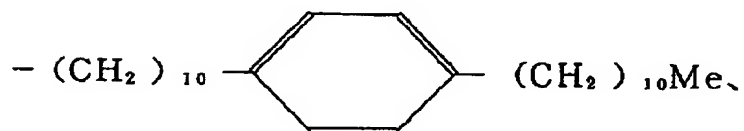
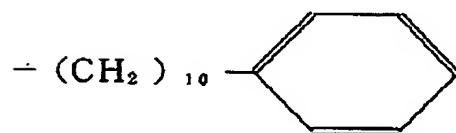
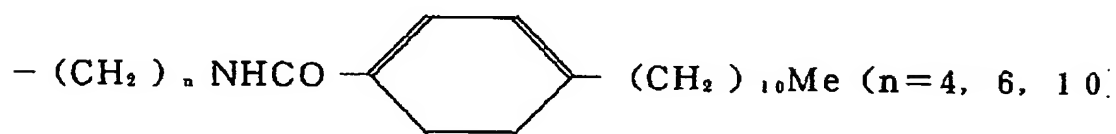
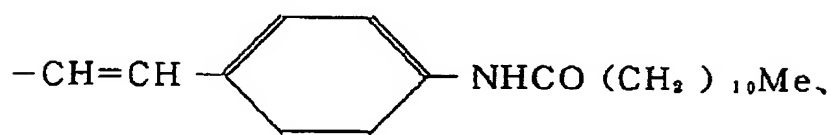
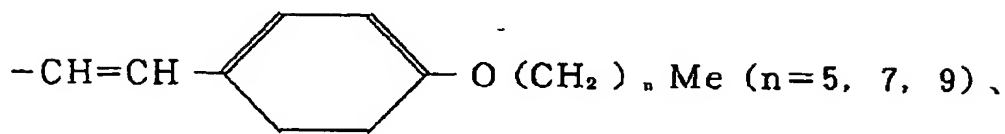
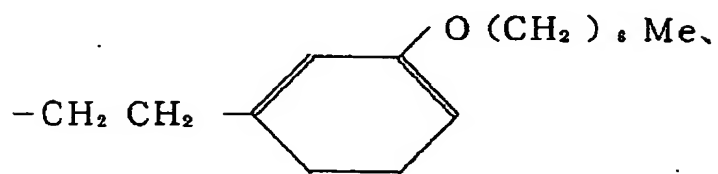
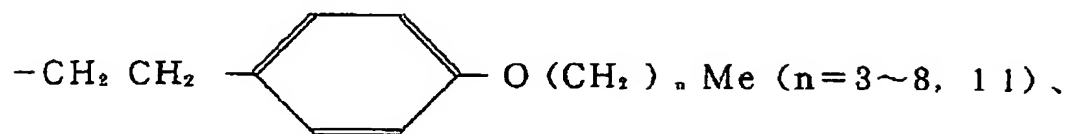
[Formula 2]

- $(\text{CH}_2)_n \text{Me}$  ( $n=10 \sim 20$ )、
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$  ( $n=7, 9, 11$ )、
- $(\text{CH}_2)_8 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5 \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10} \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4 \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_8 \text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2 \text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2 \text{Me}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{10} \text{NHCO}(\text{CH}_2)_n \text{Me}$  ( $n=7, 10$ )、
- $(\text{CH}_2)_4 \text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10} \text{Me}$ 、



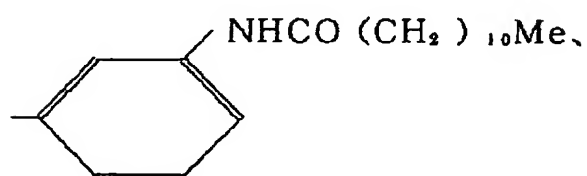
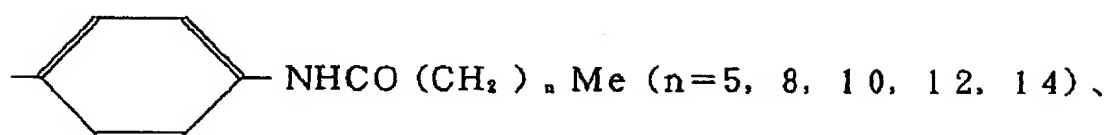
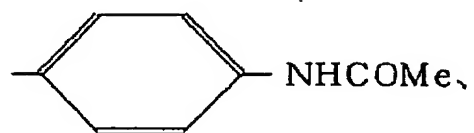
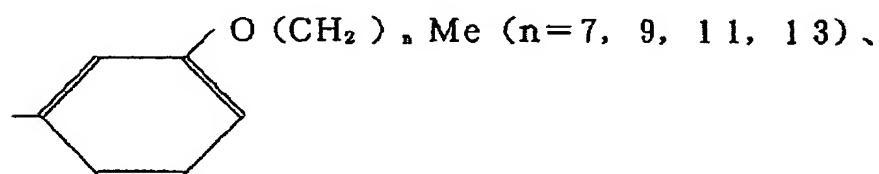
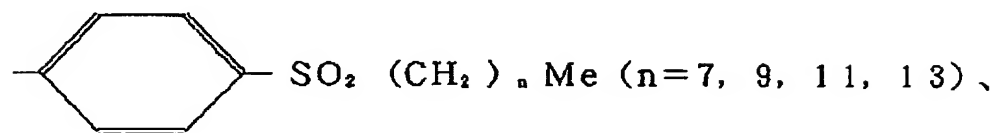
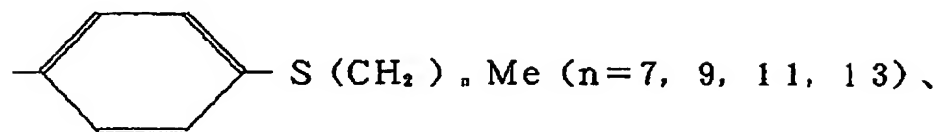
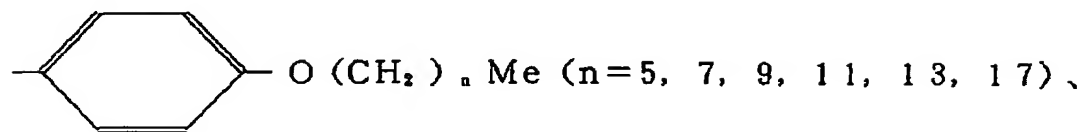
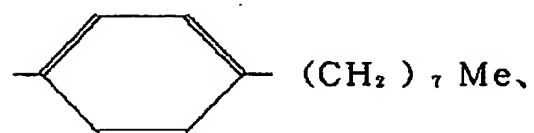
[0014]

[Formula 3]



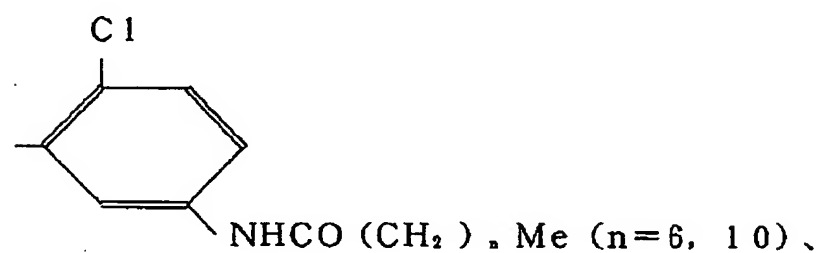
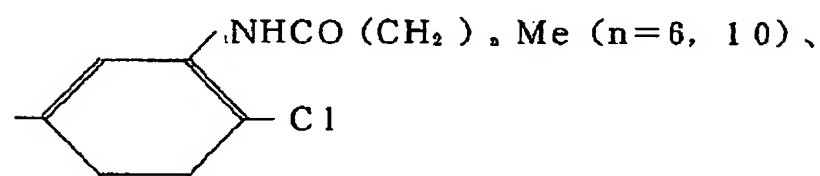
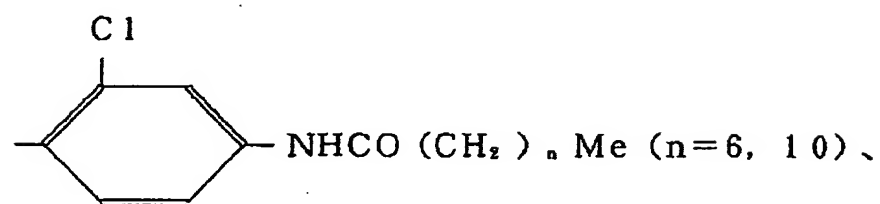
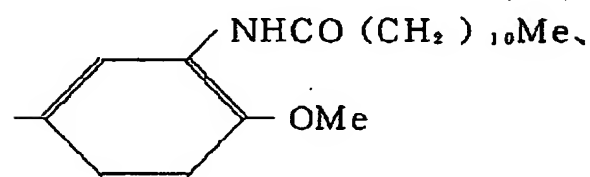
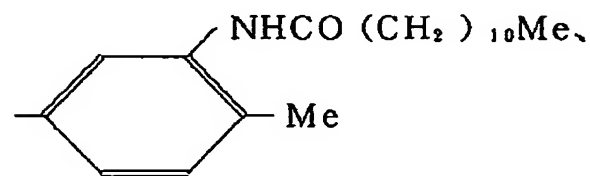
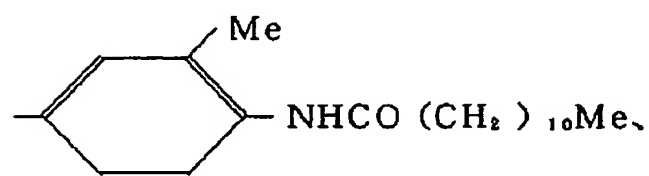
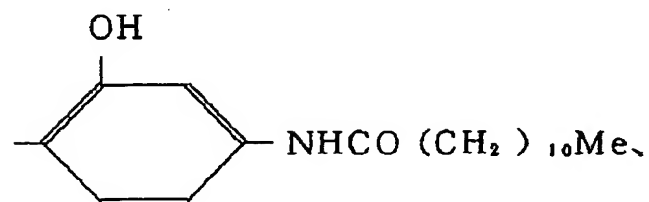
[0015]

[Formula 4]



[0016]

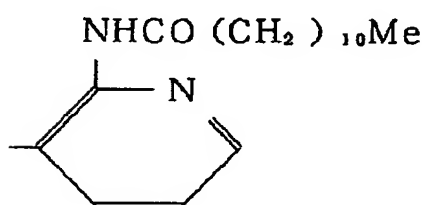
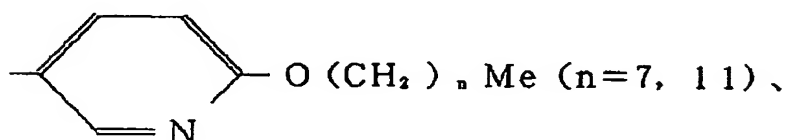
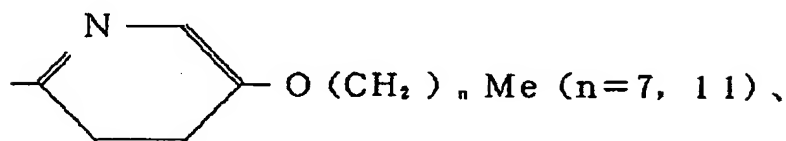
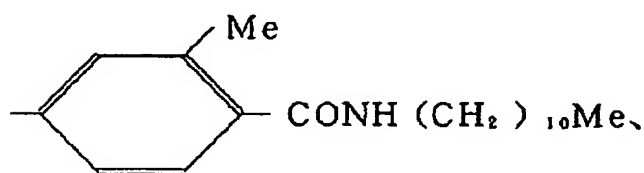
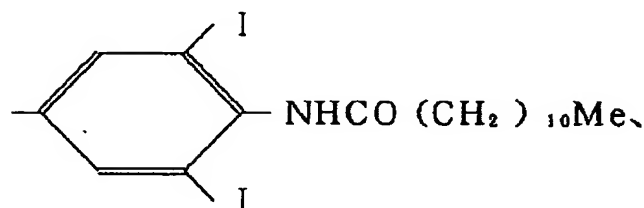
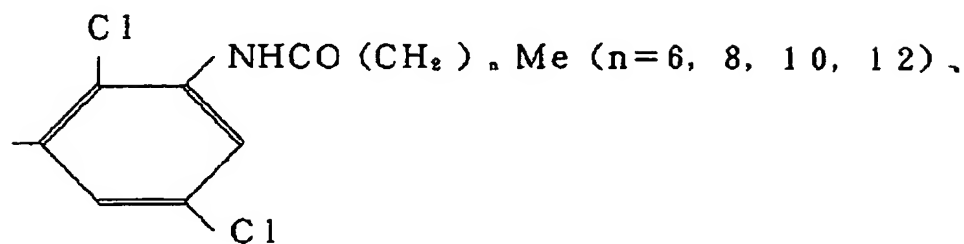
[Formula 5]



[0017]

[Formula 6]





[0018] \*\*\*\* is mentioned. Moreover, radical R2 As an example, for example A hydrogen atom, methyl, ethyl, propyl, Isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, Straight chains, such as pentyl, hexyl, 3-methylbutyl, 2-ethyl butyl, and 1-ethyl butyl, or the low-grade alkyl group of the branched-chain carbon numbers 1-6, Benzyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-amino butyl, Amino-low-grade alkyl groups, such as 2-aminopropyl and 2-amino butyl, Amino-low-grade alkyl groups by which the amino group was permuted by mono-low-grade alkyl or Ji low-grade alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, and sec-butyl, such as 2-aminoethyl and 3-aminopropyl, are mentioned.

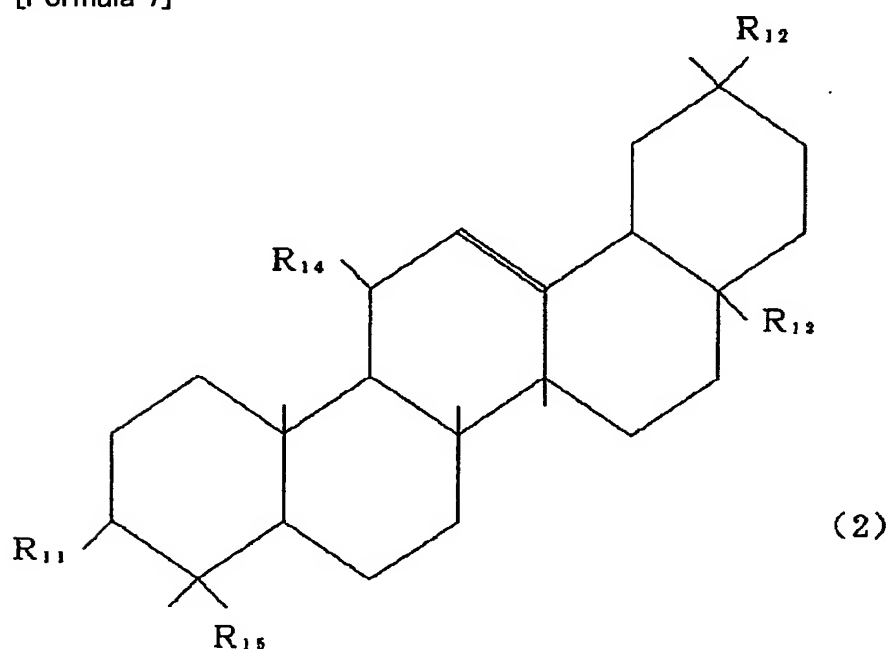
[0019] Radical R3 If it carries out, they are a hydrogen atom or  $-\text{CONH}_2$ . It is mentioned and is a radical R4. If it carries out, a hydrogen atom or a hydroxyl group is mentioned. In the above-mentioned general formula (1) R1-CO- Long-chain saturation or unsaturated fatty acid residue, For example, it is carbon numbers 14-18 (C14-C18), and is R2. A hydrogen atom and R3 A hydrogen atom and R4 The AKUREASHIN derivative which is a hydrogen atom or a hydroxyl group as a desirable still more desirable example R1-CO - Myristic-acid residue (C14) and R4 AKUREASHINAalpha shown with a hydroxyl group, AKUREASHINAgamma R1-CO- is shown by palmitic-acid residue (C16), and R4 is

indicated to be with a hydroxyl group, AKUREASHIN  $\alpha$  R1-CO- is shown by myristic-acid residue and R4 is indicated to be by the hydrogen atom, R1-CO - Palmitic-acid residue and R4 AKUREASHIN  $\gamma$  shown by the hydrogen atom is mentioned. Furthermore, it is R1-CO. - Stearin acid residue (C18) and R4 EKINO can DIN C shown by the hydrogen atom, R1-CO - Linolic acid residue (C18, two double association) and R4 EKINO can DIN B shown with a hydroxyl group is mentioned as a desirable example.

[0020] Moreover, glycyrrhizin is known as a component extracted from natural glycyrrhiza, and it is broadly used as cosmetics or a sweetening agent. The glycyrrhizin used by this invention is a general formula (2).

[0021]

[Formula 7]



[0022] It is the generic name of the compound which makes common the basic frame expressed with (R11-R15 show a hydrogen atom or a proper substituent among a formula). You may be the mixture of these single compounds or these compounds. R11 in the 18 $\alpha$ -glycyrrhizic acid [above-mentioned general formula (2) specifically Guru clo nil-glucuronic acid residue, R12 is a COOH radical and R13 is CH3. For a radical and R14, =O set and R15 are CH3.] which shows a radical, respectively, 18 $\beta$ -glycyrrhizic acid (this forward) and 18 $\alpha$ -glycyrrhetinic acid (R11; — an OH radical —) An R12;COOH radical and R13;CH3 A radical, R14;=O set, and R15;CH3 Radical, 18 $\beta$ -glycyrrhetinic acid (this forward) and 3 $\beta$ -guru clo nil-18 $\beta$ -glycyrrhetinic acid (R11; glucuronic acid residue —) An R12;COOH radical and R13;CH3 A radical, R14;=O set, and R15;CH3 Radical, carbenoxolone (an R11;COOCH2 CH2 COOH radical and an R12;COOH radical —) R13;CH3 radical and deoxo glycyrrhetinic acid A radical, R14;=O set, and R15;CH3 (R11; — an OH radical —) An R12;COOH radical and R13;CH3 A radical, R14; a hydrogen atom and R15;CH3 Radical, 3 $\alpha$ -dehydroxy glycyrrhetinic acid (R11;=O set and an R12;COOH radical —) R13;CH3 radical and hederagenin A radical, R14;=O set, and R15;CH3 (R11; — an OH radical —) R12;CH3 A radical, an R13;COOH radical, R14; a hydrogen atom and R15;CH3 Radical, 11-oxo-hederagenin (R11; — an OH radical and R12;CH3 radical —) An R13;COOH radical, R14;=O set, an R15;CH2 CH radical, oleanolic acid (R11; — an OH radical, R12;CH3 radical, and an R13;COOH radical —) R14; a hydrogen atom and R15;CH3 A radical, 11-oxo-oleanolic acid (R11; an OH radical and R12;CH3 a radical, an R13;COOH radical, R14;=O set, and R15;CH3 radical), those nontoxic salts, etc. are illustrated.

[0023] An especially soluble high glycyrrhizic acid salt is desirable, and potassium salt, sodium salt, ammonium salt, hemi succinate, etc. are illustrated as the nontoxic salt. By the number of the carboxylic acids of glycyrrhizin, it can consider as monochrome, JI, the Tori salt, etc., and 18 $\beta$ -glycyrrhizic acid, this dipotassium salt, this monochrome ammonium salt, this diammonium salt, this

disodium salt, this TORINA thorium salt, 18beta-glycyrrhetic acid, carbenoxolone disodium, etc. are usually used preferably. With the glycyrrhizin of this invention, above-mentioned free acid, salts, or such mixture are included.

[0024] The amount of the AKUREASHIN used of the active principle of this invention is made into the amount which discovers the effective operation (an antibacterial action, bioactive operation) as drugs, and, generally is about 10mg-2g per adult day. The presentation ratio of AKUREASHIN and glycyrrhizin changes with the class of AKUREASHIN and glycyrrhizin, and its combination, and should just choose suitably the presentation ratio which each AKUREASHIN solubilizes. For example, when using AKUREASHIN Agamma, a dipotassium glycyrrhizinate salt is usually solubilized with glycyrrhizic acid mono-ammonium salt more than the about one to 4 weight section to the 1 weight section above the about 2 weight section. Moreover, when using AKUREASHIN Dgamma, for example, it usually solubilizes to the 1 weight section above the dipotassium glycyrrhizinate about 1 weight section.

[0025] The amount of dissolutions of AKUREASHIN increases further by devising the approach of solubilization. For example, when are solubilized using the ultrasonic washer, and the amount of dissolutions of AKUREASHIN increases in proportion to a time and sonication is carried out for 60 minutes, a dipotassium glycyrrhizinate salt or glycyrrhizic acid mono-ammonium salt is solubilized to the AKUREASHIN Agamma 1 weight section above the about 0.15 weight section.

[0026] The upper limit of the addition of glycyrrhizin is an amount from which glycyrrhizin themselves serves as a clear solution, and although the amount changes with classes of glycyrrhizin, with a dipotassium glycyrrhizinate salt, they are 85g / about 100ml. Although the concentration of the solution of the constituent of this invention can be chosen suitably, for example as concentration of AKUREASHIN, glycyrrhizin concentration is concentration required for AKUREASHIN to solubilize, for example, it is mentioned 0.5 - 2% of still more preferably 0.1 to 5% preferably 0.001 to 85% about 0.001 to 30%.

[0027] In order to manufacture the constituent of this invention, AKUREASHIN and glycyrrhizin of the above-mentioned presentation for example, are mixed, and as long as it is required, still better known pH regulator, an isotonicizing agent, a stabilizing agent, an extending agent, antiseptics, etc. may be mixed suitably. Desiccation or the solution of glycyrrhizin may be mixed with the aqueous solvent which mixed AKUREASHIN with the solution which dissolved glycyrrhizin with the aforementioned aqueous solvent on the occasion of mixing, for example, or distributed AKUREASHIN, or the dry matter of the constituent of each constituent may be mixed to a direct aqueous solvent.

[0028] Although especially the means is not limited on the occasion of solubilization, especially if it ultrasonicates as mentioned above, it will be desirable and the amount of dissolutions will increase depending on the die length of the processing time. Although the processing time for 5 - 120 minutes is desirable, it is 30 - 60 minutes still more preferably. It is desirable to face to prepare solutions, such as an aqueous constituent, and to use the solution of a sterilization condition, for example, sterile distilled water etc. Moreover, it is desirable to perform sterile processing by the sterile processing by a 0.22-micrometer membrane filter etc., other heat-treatment, sterilization gas, etc.

[0029] Although an aqueous constituent or any of the desiccation constituent is sufficient as the constituent of this invention, a desiccation constituent is desirable especially from AKUREASHIN being saved at stability. In order to obtain a desiccation constituent simply, the approach of using as a dry matter the solution once used as the aqueous constituent with various kinds of desiccation means etc. is mentioned. As a desiccation means, although freeze drying, the spray-drying method, reduced pressure drying, etc. are used widely for example, especially a freeze drying method is desirable.

[0030] What is necessary is to carry out sterile filtration with a 0.22-micrometer membrane filter, to prepare by pouring distributively in a vial, ampul, etc. or freeze-drying, to dissolve with distilled water for injection etc. and just to consider as an aqueous constituent required, at the time of the object for twists, after solubilizing each component of the above-mentioned presentation with sterile distilled water if the above manufacturing method is illustrated concretely. Thus, the obtained aqueous of this invention or the desiccation constituent can also be used as pharmaceutical preparation for taking orally or pernasal administration, although used as injections in many cases.

[0031] By using glycyrrhizin with high safety, the constituent of this invention is more advantageous than the pharmaceutical preparation using other solubilizing agents at Men of safety, and especially the stability of AKUREASHIN in the inside of a constituent showed further the result of having excelled in

dryness in the preservation stability over heat. In this invention, in order to heighten the solubilization force of AKUREASHIN, the amount of dissolutions of AKUREASHIN increases remarkably by adding sodium salicylate or sodium benzoate to the above-mentioned constituent as a solubilizing agent.

[0032] When adding sodium salicylate or a sodium benzoate, and sodium salicylate adds more than the 0.1 weight section and a sodium benzoate more than 2 weight sections to the glycyrrhizin 1 weight section, the amount of dissolutions of AKUREASHIN increases on a dosage dependence target. For example, although the AKUREASHIN Agamma [ when carrying out sodium salicylate 0.2 weight section addition to the dipotassium glycyrrhizinate 1 weight section ] amount of dissolutions is the about 6.5 weight section, if it makes the addition of sodium salicylate 5 weight sections to the dipotassium glycyrrhizinate 1 weight section, the amount of dissolutions of AKUREASHIN will increase to 18 about 3 times as many weight sections as this.

[0033] Although the AKUREASHIN Agamma [ when carrying out sodium benzoate 2 weight section addition to the dipotassium glycyrrhizinate 1 weight section ] amount of dissolutions is the about 6 weight section, if similarly it makes the addition of a sodium benzoate 10 weight sections to the dipotassium glycyrrhizinate 1 weight section, the amount of dissolutions of AKUREASHIN will increase to 16 weight sections. The aquosity constituent containing the aquosity constituent containing AKUREASHIN stated above and glycyrrhizin or the freeze-drying constituent or AKUREASHIN, glycyrrhizin, sodium salicylate, or sodium benzoate or the remelting object of the freeze-drying constituent is clear, and insurance can be medicated with it as drugs.

[0034] When the above-mentioned AKUREASHIN constituent is mixed with a well-known infusion solution, and the content of a solubilizing agent is remarkable and little, nebula is seen after mixing. In order to prevent this nebula, nebula can be prevented by adding specific amino acid, for example, glutamic acid, an aspartic acid, and a cysteine hydrochloride. For example, to the AKUREASHIN Agamma 1 weight section, it is made to solubilize below in the dipotassium glycyrrhizinate 2 weight section, and if it dilutes with a physiological salt solution to 50 or more times, it will become cloudy. At this time, if amino acid, such as L-aspartic acid, a L-glutamine acid, and a cysteine hydrochloride, is added more than the 0.1 weight section to the dipotassium glycyrrhizinate 1 weight section, nebula can be prevented.

[0035] The above-mentioned amino acid may be added to the constituent containing AKUREASHIN and glycyrrhizin, and you may add to the constituent containing AKUREASHIN, glycyrrhizin, sodium salicylate, or sodium benzoate. What is necessary is just to use the addition of amino acid so that the 0.1 - 0.5 weight section or an aquosity constituent may usually contain about about 1 to 2% to the solubilizing-agent 1 weight section although it changes with the class of solubilizing agent, and its amount used. There is no definition of the addition sequence of addition of amino acid, the above-mentioned sodium salicylate, or sodium benzoate etc.

[0036]

[Example] Although an example is given to below and this invention is explained to it, this invention is not limited to this.

[0037]

[Example 1] Took AKUREASHIN Agamma 100mg and 1000mg (made in [ shrine ] formation [ Maruzen ]) of dipotassium glycyrrhizinate, and added 100ml of sterile distilled water, and ultrasonicate for 10 minutes, it was made to solubilize with an ultrasonic washer ( Type 2200 mold made from BRANSON 45kHz, 80W), and the clear solution was obtained. subsequently, a 0.22-micrometer membrane filter — after sterile filtration and a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — a nitrogen purge, capping, and a volume bundle — carrying out — business — the time — dissolution mold lyophilized products (pharmaceutical preparation A) — having obtained .

[0038] Next, AKUREASHIN Agamma 100mg and 1000mg (sigma company make) of sodium deoxycholates were taken, it processed like the following, and lyophilized products (pharmaceutical preparation B) were obtained. Pharmaceutical preparation A and pharmaceutical preparation B were saved at 50 degrees C, at each event, it dissolved three vials at a time by ejection, each was dissolved by water:acetonitrile (48:52) 1ml, and the AKUREASHIN Agamma content was measured using high performance chromatography (HPLC).

[0039] HPLC condition column: Pass inside and it is 4.6x150mm bulking agent: YMC. AM-302 ODS S-5 120A (product made from YMC)

mobile phase: — water: — an acetonitrile (48:52)

detection: — UV220nm rate-of-flow: — 0.8 ml/min sample: — a sample — 1ml of mobile phases — adding — an after [ the dissolution ] 5microl impregnation result [0040]

[A table 1]

アクレアシンA $\gamma$ 含量の測定

製剤	可溶化剤	3バイアルの平均残存率 (%)		
		開始時	50℃1週間	50℃2週間
A	グリチルリチン酸 ジカリウム	100	79.0	72.6
B	デオキシコール酸 ナトリウム	100	31.5	30.0

[0041] As shown in a table 1, preservation stability [ as opposed to heat in the direction where LotA pharmaceutical-preparation-ized the AKUREASHIN Agamma content after 50 degree-C preservation / two week / (residual %) 72.6% using guru chill RICHIN acid JIKARIUMU compared with what LotB is 30.0% and was pharmaceutical-preparation-ized by the sodium deoxycholate ] won far. in addition, any sample — water or water: — it became a clear solution by addition of an acetonitrile.

[0042]

[Example 2] 400mg of dipotassium glycyrrhizinate was added to AKUREASHIN Agamma100mg, after adding 100ml of sterile distilled water and stirring and solubilizing it to this, sterile filtration was carried out with the 0.22micro membrane filter, it carried out 1ml at a time distributive pouring and \*\*\*\* in sterile at ampul, and aquosity injections were obtained.

[0043]

[Example 3] After adding 400ml of sterile distilled water to glycyrrhizic acid mono-ammonium (made in [ shrine ] formation [ Maruzen ]) 800mg and preparing pH to 7.0 using a sodium hydroxide and a hydrochloric acid, sterile distilled water was added and the whole quantity was set to 500ml. AKUREASHIN Agamma100mg was added to this, and after making it solubilize with a ultrasonic cleaner (for 10 minutes), it poured distributively and \*\*\*\*(ed) 5ml at a time in ampul in sterile after sterile filtration with the 0.22-micrometer membrane filter.

[0044]

[Example 4] 500mg of dipotassium glycyrrhizinate was added to Dgamma50mg of AKUREASHIN, 50ml of sterile distilled water was added, and the ultrasonic washer was used and solubilized. sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — nitrogen restoration, capping, and a volume bundle — carrying out — business — the time — dissolution mold pharmaceutical preparation — having obtained .

[0045]

[Example 5] AKUREASHIN Agamma100mg, 600mg [ of dipotassium glycyrrhizinate ], and mannite 400mg was taken, to this, 100ml of sterile distilled water was added, and it was stirred and solubilized. With the 0.22-micrometer membrane filter, after sterile filtration, 1ml was poured distributively to each vial in sterile, and dissolution injections were obtained for freeze drying at the time of the object for a deed.

[0046]

[Example 6] AKUREASHIN Agamma100mg, 500mg [ of dipotassium glycyrrhizinate ], and glucose 500mg was taken, to this, 100ml of sterile distilled water was added, it was stirred and solubilized, and

1ml was poured distributively in each ampul in sterile after sterile filtration with the 0.22-micrometer membrane filter. One was taken among those, whole-quantity attraction was carried out with the glass syringe, and, in addition to a 500ml physiological salt solution for a drop by drop titration, the injections for a drop by drop titration were obtained.

[0047]

[Example 7] Aalpha40mg of AKUREASHIN and 160mg of dipotassium glycyrrhizinate are taken, 40ml of sterile distilled water is added, it is stirred and solubilized, and sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — every 1ml — a vial — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained .

[0048]

[Example 8] Dalpha40mg of AKUREASHIN and 400mg of dipotassium glycyrrhizinate were taken, 100ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer. sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — nitrogen restoration, capping, a winding up meal, and business — the time — dissolution injections — having obtained .

[0049]

[Example 9] AKUREASHIN Agamma500mg and 200mg of dipotassium glycyrrhizinate were taken, 20ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 0.5ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained .

[0050]

[Example 10] AKUREASHIN Agamma1500mg, 100mg of dipotassium glycyrrhizinate, and 500mg of sodium salicylate were taken, 10ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 0.5ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained .

[0051]

[Example 11] After adding 8ml of sterile distilled water to glycyrrhizic acid mono-ammonium (made in [ shrine ] formation [ Maruzen ]) 100mg and preparing pH to 6.0 using a sodium hydroxide and a hydrochloric acid, sterile distilled water was added and the whole quantity was set to 10ml. AKUREASHIN Agamma1000mg was added to this, and after making it solubilize with a ultrasonic cleaner (for 60 minutes), it poured distributively and \*\*\*\*\*(ed) 0.5ml at a time in ampul in sterile after sterile filtration with the 0.22-micrometer membrane filter.

[0052]

[Example 12] AKUREASHIN Agamma500mg, 100mg of dipotassium glycyrrhizinate, and 500mg of sodium benzoate were taken, 10ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 0.5ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained .

[0053]

[Example 13] AKUREASHIN Agamma250mg, 100mg of dipotassium glycyrrhizinate, and 10mg of aspartic acids were taken, 10ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained . This one vial was taken, and 1ml of sterile distilled water was added, it dissolved, this was mixed in 50ml of physiological salt solution, and the clear pharmaceutical preparation for a drop by drop titration was obtained.

[0054]

[Example 14] AKUREASHIN Agamma230mg, 100mg of dipotassium glycyrrhizinate, and 10mg of glutamic acid were taken, 10ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained . This one vial was taken, and 1ml of sterile distilled

water was added, it dissolved, this was mixed in 50ml of physiological salt solution, and the clear pharmaceutical preparation for a drop by drop titration was obtained.

[0055]

[Example 15] AKUREASHIN Agamma220mg, 100mg of dipotassium glycyrrhizinate, and 10mg of cysteine hydrochlorides were taken, 10ml of sterile distilled water was added, and it solubilized using the ultrasonic washer (60 minutes). sterile after sterile filtration at a 0.22-micrometer membrane filter —like — a vial — every 1ml — pouring distributively — freeze drying — carrying out — business — the time — dissolution injections — having obtained . This one vial was taken, and 1ml of sterile distilled water was added, it dissolved, this was mixed in 50ml of physiological salt solution, and the clear pharmaceutical preparation for a drop by drop titration was obtained.

[0056]

[Effect of the Invention] Safety became possible [ offering the aquosity constituent solubilized highly or its desiccation constituent ] by using glycyrrhizin as a solubilizing agent to AKUREASHIN which are water poor solubility. Furthermore, the constituent of this invention is excellent in the preservation stability of AKUREASHIN. Moreover, it became possible by adding sodium salicylate or sodium benzoate to the above-mentioned constituent to make the amount of dissolutions of AKUREASHIN increase. Furthermore, it became possible to obtain the pharmaceutical preparation which does not become cloudy even if injected in mix in an infusion solution by adding amino acid.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-271097

(43)公開日 平成5年(1993)10月19日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/02	A D Z	8314-4C		
9/08	H	7329-4C		
	J	7329-4C		
9/14	M	7329-4C		
	E	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全13頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-261285	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成4年(1992)9月30日	(72)発明者	遠藤 健 静岡県三島市大場163-1
(31)優先権主張番号	特願平3-287157	(72)発明者	榊原 秀夫 静岡県三島市中273-12
(32)優先日	平3(1991)10月7日		
(33)優先権主張国	日本(JP)		

(54)【発明の名称】 アクレアシン類の可溶化剤および医薬組成物

(57)【要約】

【構成】 本発明はアクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物である。また、上記組成物にアクレアシン類の可溶化を高めるための溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加してなる組成物である。さらにまた、本発明は、上記組成物を輸液に溶解したときに白濁を防止するために、上記組成物にアミノ酸を添加してなる組成物である。

【効果】 水に難溶性であるアクレアシン類の対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く、可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリチルリチン類を有効成分とするアクレアシン類の可溶化剤。

【請求項2】 アクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

【請求項3】 アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

【請求項4】 アクレアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アクレアシン類の可溶化剤及び医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 アクレアシン類は、アスペルギルス属に属する微生物により生産され、抗真菌作用を有する抗生物質として知られている（特公昭59-20350号公報、特公昭59-20351号公報、特公昭59-20352号公報、特公昭59-20353号公報）。またニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療薬としても期待されている（特開平2-288837号公報、Tetrahedron Letters, 4147-4150 (1976)、Helv. Chim. Acta., 62 (4), 1252-1267 (1979)）。

【0003】 しかしながら、アクレアシン類は水に極めて難溶であり、水溶液中で均一に分散し、肉眼的に完全に澄明な状態になるまでに可溶化することは困難である。このため従来可溶化方法としてはアルコール、多価アルコール、コール酸類等の可溶化剤が用いられていた（特開平2-288837号公報）。これらの方法では、可溶化した後、生理食塩水等で希釈した場合、白濁することがあるので、さらに非イオン性界面活性剤、例えば、HCO-60、TWEEN-80などの添加が必要である。一方、非イオン性界面活性剤単独での可溶化は困難であった。さらに上記の界面活性剤などの溶解補助剤の添加では、安全性の面でも問題があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 このようにアクレアシン類を可溶化するためには、アルコール、多価アルコール、コール酸類、非イオン界面活性剤等の使用が必須であったが、安全性の面で問題があった。従って、本発明は、安全で、安定なアクレアシン類組成物の提供を目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 以上の問題点を解決すべ

く、可溶化方法について鋭意研究した結果、意外にもグリチルリチン類を可溶化剤として用いることにより、安全性が高く効率的にアクレアシン類を可溶化ができる組成物を得ることが可能となった。しかも、その組成物は保存安定性にも優れていることを見出した。

【0006】 すなわち、本発明は、グリチルリチン類を有効成分とするアクレアシン類の可溶化剤を提供するものである。また、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。本発明者は、さらに、アクレアシン類の可溶化力を高めるために溶解補助剤の検討を行ったところ、驚くべきことにサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクレアシン類の溶解量が著しく増量することを見出した。

【0007】 すなわち、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。一般に、医薬品を投与方法としては、静脈内、筋肉内、皮内および皮下投与などが考えられ、静脈内投与する場合、医薬品を輸液に混ぜた後、静脈内投与する方法が使用頻度の最も高い方法の一つであるが、本発明者は、さらに、上記アクレアシン類組成物の投与方法について検討を行ない、上記組成物を輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合は、混ぜた後に白濁が見られた。この白濁を防止するために、種々検討を加えた結果、上記組成物に特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩などを添加することにより白濁が防げることを見出した。

【0008】 すなわち、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。ここで本発明にいう可溶化とは、アクレアシン類が水性溶媒中で均一に分散し、肉眼的に完全に澄明な状態になることをいう。この水性溶媒としては蒸留水が好適な例として挙げられる。さらにこれに適宜塩類、糖類や酸などが添加されていてもよく、これらの例として注射用蒸留水、生理食塩液、糖液、緩衝液等が挙げられる。さらに前記の水性溶媒は毒性を示さない限り水溶性有機溶媒、例えば少量のエタノール等を含んでいてもよい。本発明で水性組成物とは上記水性溶媒によりアクレアシン類が可溶化した溶液状の組成物を意味し、その水性組成物は適宜常法の乾燥手段により乾燥組成物として調製してもよい。

【0009】 本発明の有効成分のアクレアシン類とは一般式(1)

## 【0010】

## 【化1】

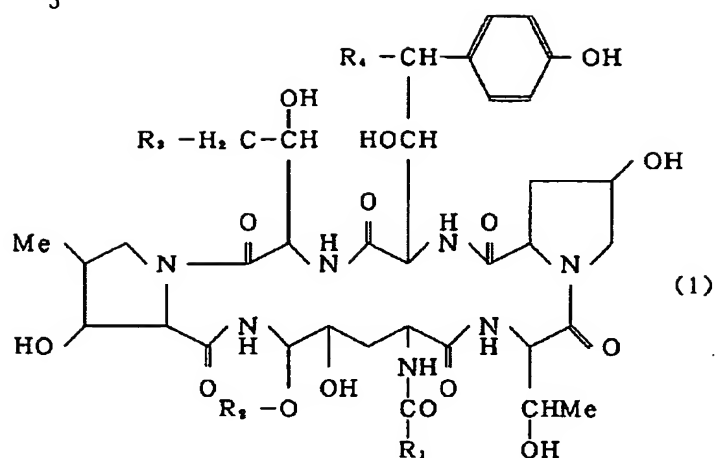
10

20

30

40

50



【0011】(式中、 $R_1$  -O-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中に含有してもよい有機酸残基を示し、 $R_2$  は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、 $R_3$  は水素原子ま

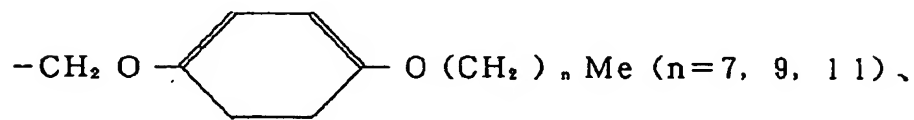
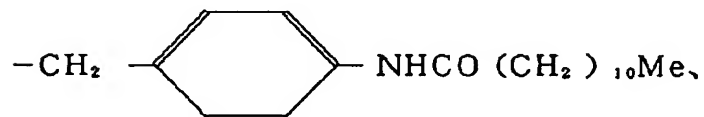
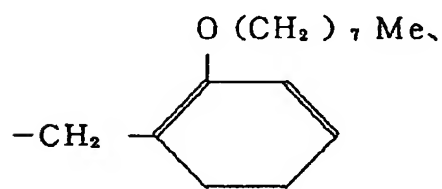
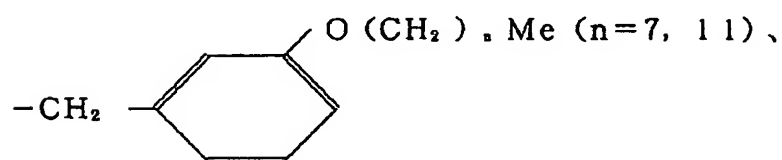
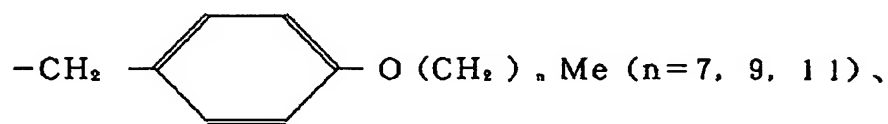
たは-CONH<sub>2</sub> 基を示し、 $R_4$  は水素原子または水酸基を示す)で表される物質である。

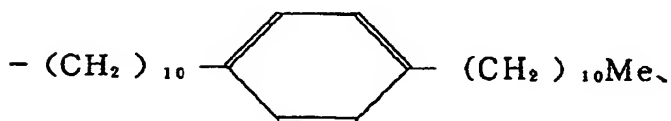
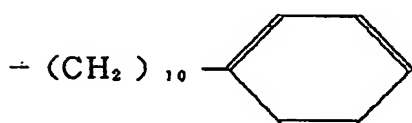
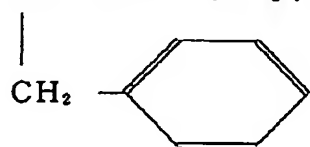
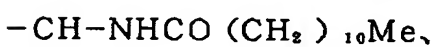
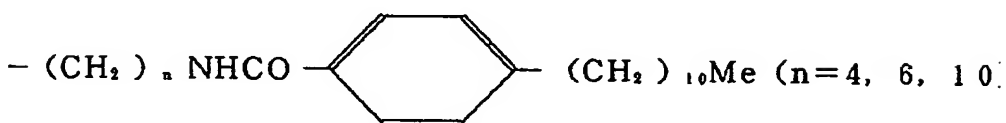
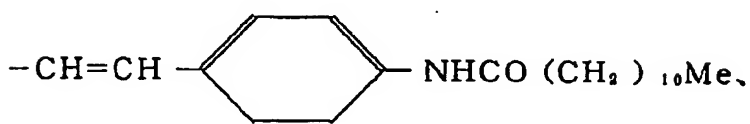
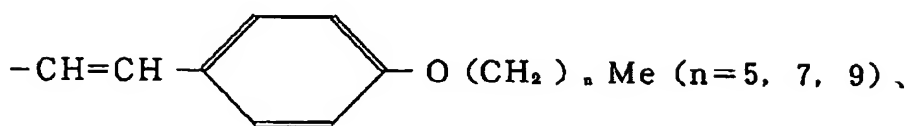
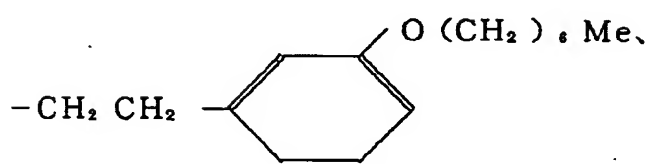
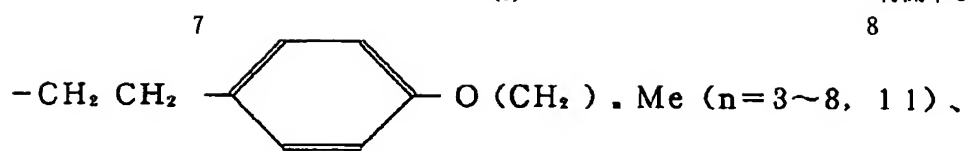
【0012】さらに、一般式(1)において、基 $R_1$  の例としては、例えば、

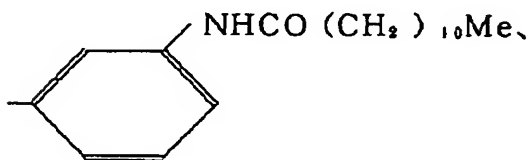
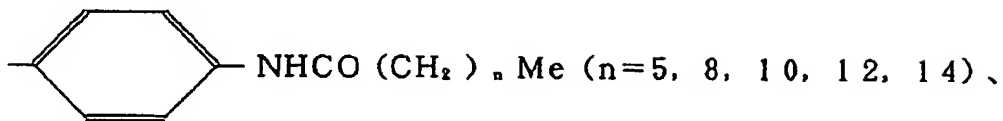
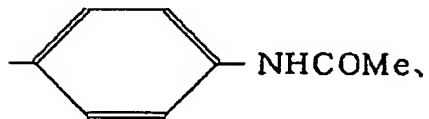
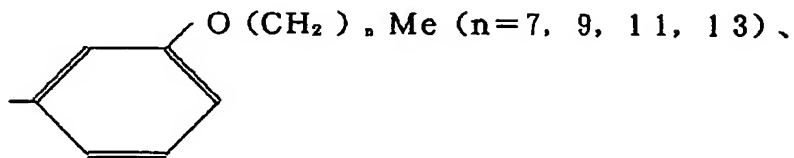
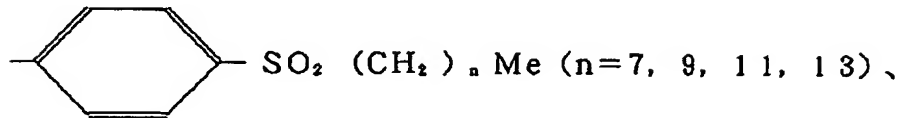
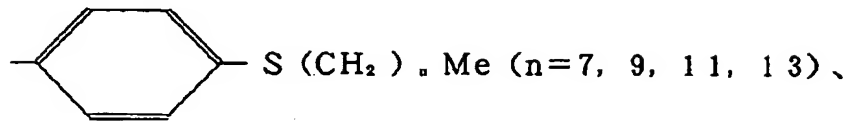
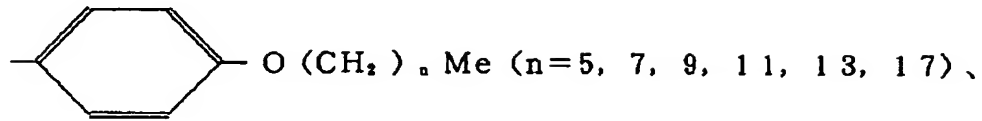
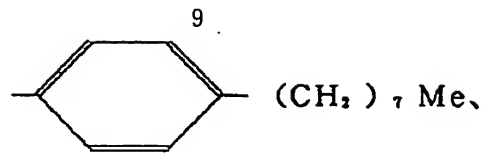
【0013】

【化2】

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>5</sup> Me (n=10~20)、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> Me (n=7, 9, 11)、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> CH=CHCH<sub>2</sub> CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> CH=CHCH<sub>2</sub> CH=CHCH<sub>2</sub> CH=CHCH<sub>2</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> CH (Me) -CH<sub>2</sub> CH (Me) -CH<sub>2</sub> Me、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> NHCO (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Me (n=7, 10)、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> NHCO (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> Me、

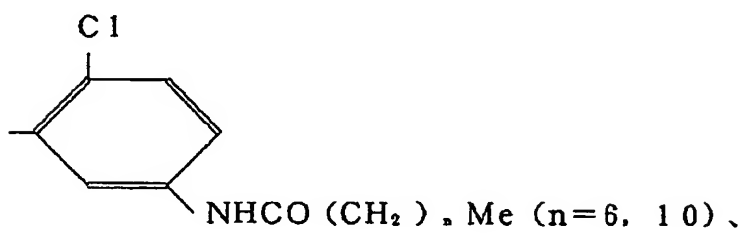
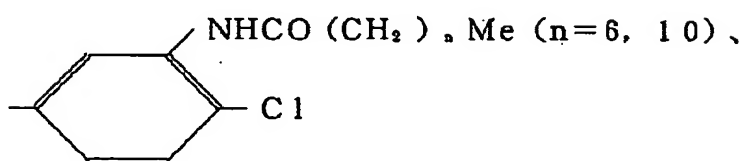
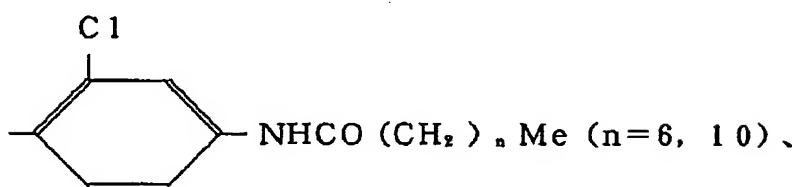
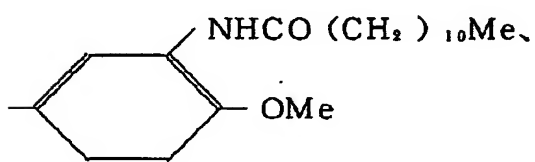
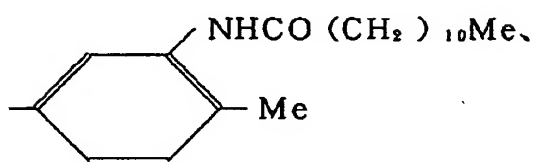
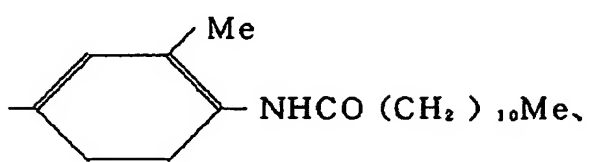
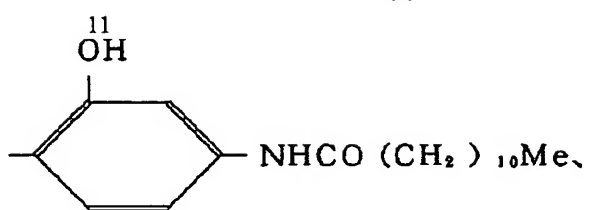






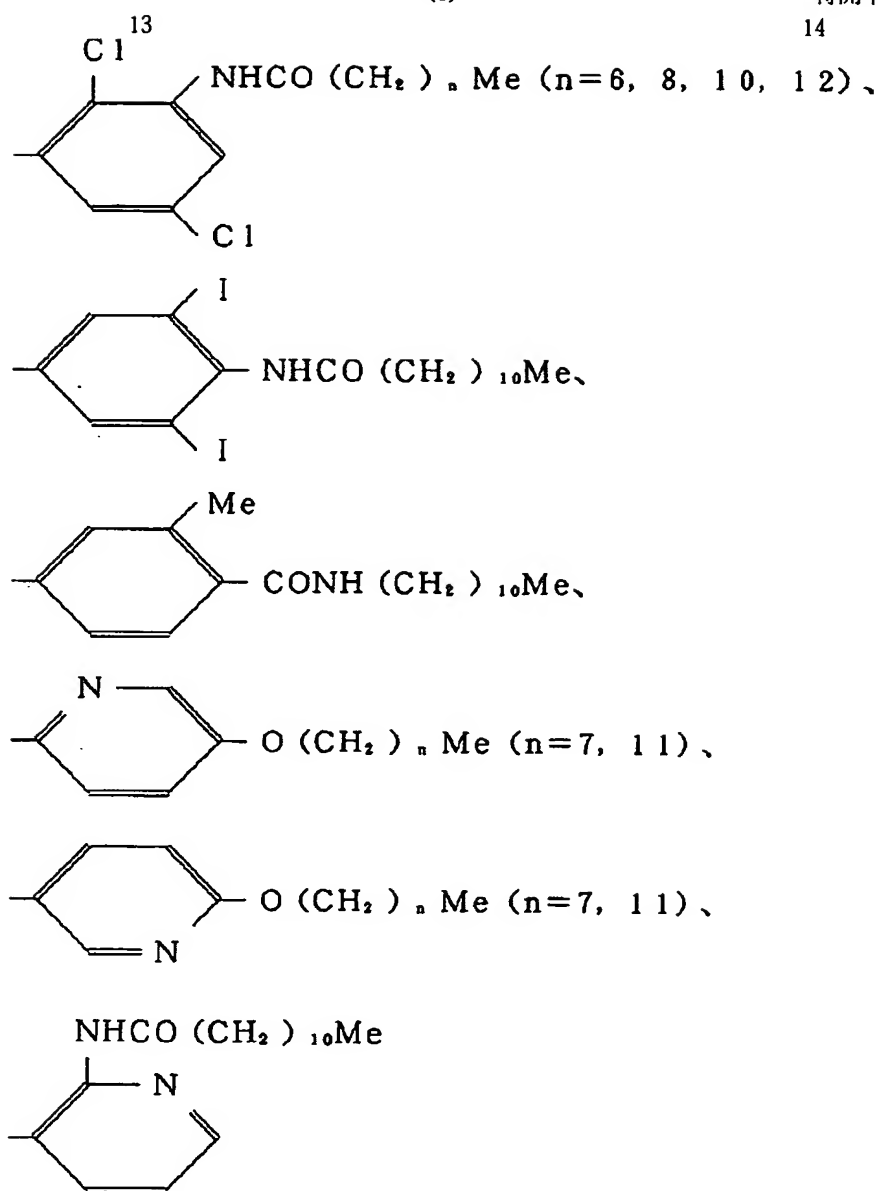
(7)

特開平5-271097  
12



【0017】

【化6】



【0018】などが挙げられる。また、基 $R_2$ の例としては、例えば水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチルなどの直鎖または分鎖状の炭素数1~6の低級アルキル基、ベンジル基、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノプロピル、2-アミノブチルなどのアミノ-低級アルキル基、アミノ基がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルなどのモノ低級アルキルまたはジ低級アルキル基で置換された2-アミノエチル、3-アミノプロピルなどのアミノ-低級アルキル基などが挙げられる。

【0019】基 $R_3$ としては、水素原子または-CONH<sub>2</sub>が挙げられ、基 $R_4$ としては水素原子または水酸基

が挙げられる。上記一般式(1)において、 $R_1$ -CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、例えば炭素数14~18( $C_{14} \sim C_{18}$ )であり、 $R_2$ が水素原子、 $R_3$ が水素原子、 $R_4$ が水素原子または水酸基であるアクレアシン誘導体が好ましく、さらに好ましい例として、 $R_1$ -CO-がミリスチン酸残基( $C_{14}$ )、 $R_4$ が水酸基で示されるアクレアシンA $\alpha$ 、 $R_1$ -CO-がパルミチン酸残基( $C_{16}$ )、 $R_4$ が水酸基で示されるアクレアシンA $\gamma$ 、 $R_1$ -CO-がミリスチン酸残基、 $R_4$ が水素原子で示されるアクレアシンD $\alpha$ 、 $R_1$ -CO-がパルミチン酸残基、 $R_4$ が水素原子で示されるアクレアシンD $\gamma$ が挙げられ、さらに $R_1$ -CO-がステアリン酸残基( $C_{18}$ )、 $R_4$ が水素原子で示されるエキノキャンデインC、 $R_1$ -CO-がリノール酸残基( $C_{18}$ 、2重結合2個)、 $R_4$ が水酸基で示されるエキノキャンディン

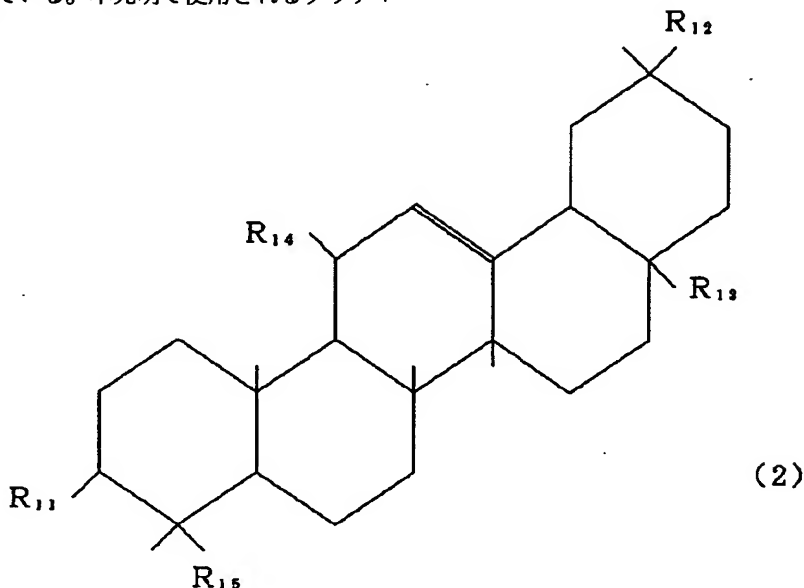
Bなども好ましい例として挙げられる。

【0020】また、グリチルリチン類は、天然の甘草から抽出される成分として知られ、化粧品または甘味剤として幅広く用いられている。本発明で使用するグリチ\*

\*ルリチン類とは、一般式(2)

【0021】

【化7】



【0022】(式中、 $R_{11} \sim R_{15}$  は水素原子または適宜の置換基を示す)で表される基本骨格を共通とする化合物の総称であり、これらの単一の化合物またはこれらの化合物の混合物であってもよく、具体的には18 $\alpha$ -グリチルリチン酸〔上記一般式(2)における $R_{11}$ はグルクロニル-グルクロン酸残基、 $R_{12}$ はCOOH基、 $R_{13}$ はCH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ は=O基、 $R_{15}$ はCH<sub>3</sub>基をそれぞれ示す〕、18 $\beta$ -グリチルリチン酸(同前)、18 $\alpha$ -グリチルレチン酸( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :COOH基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、18 $\beta$ -グリチルレチン酸(同前)、3 $\beta$ -グルクロニル-18 $\beta$ -グリチルレチン酸( $R_{11}$ :グルクロン酸残基、 $R_{12}$ :COOH基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、カルベノキシロン( $R_{11}$ :COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH基、 $R_{12}$ :COOH基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、デオキシグリチルレチン酸( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :COOH基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ :水素原子、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、3 $\alpha$ -デヒドロキシグリチルレチン酸( $R_{11}$ :=O基、 $R_{12}$ :COOH基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、ヘデラゲニン( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{13}$ :COOH基、 $R_{14}$ :水素原子、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、11-オキシヘデラゲニン( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{13}$ :COOH基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基)、オレアノール酸( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{13}$ :COOH基、 $R_{14}$ :水素原子、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)、11-オキシオレアノール酸( $R_{11}$ :OH基、 $R_{12}$ :CH<sub>3</sub>基、 $R_{13}$ :COOH基、 $R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)およびそれらの非毒性塩などが例示される。

$R_{14}$ :=O基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub>基)およびそれらの非毒性塩などが例示される。

【0023】特に溶解性の高いグリチルリチン酸塩が好ましく、その非毒性塩としてはカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、ヘミサクシネートなどが例示される。グリチルリチン類のカルボン酸の数により、モノ、ジ、トリ塩などとなることができ、通常、18 $\beta$ -グリチルリチン酸、同ジカリウム塩、同モノアンモニウム塩、同ジアンモニウム塩、同ジナトリウム塩、同トリナトリウム塩、18 $\beta$ -グリチルレチン酸、カルベノキシロンジナトリウムなどが好ましく使用される。本発明のグリチルリチン類とは、上記の遊離酸、塩またはこれらの混合物を包含する。

【0024】本発明の有効成分のアクレアシン類の使用量は、医薬品として有効な作用(抗菌作用、生理活性作用)を発現する量とし、一般的には成人1日あたり10mg~2g程度である。アクレアシン類とグリチルリチン類の組成比は、アクレアシン類とグリチルリチン類の種類およびその組合せにより異なり、各々のアクレアシン類が可溶化する組成比を適宜選択すればよい。例えば、通常、アクレアシンA $\gamma$ を使用する場合、その1重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム塩は約1~4重量部以上、グリチルリチン酸モノアンモニウム塩では約2重量部以上で可溶化する。また、例えばアクレアシンD $\gamma$ を使用する場合、その1重量部に対して通常グリチルリチン酸ジカリウム約1重量部以上で可溶化する。

【0025】アクレアシンの溶解量は可溶化の方法を工



夫することによりさらに増加する。例えば、超音波洗浄器を使用して可溶化すると、使用時間に比例してアクレアシン類の溶解量は増加し、60分間超音波処理をした場合、アクレアシンA $\gamma$ 1重量部に対してグリチルリチン酸ジカリウム塩またはグリチルリチン酸モノアンモニウム塩は約0.15重量部以上で可溶化する。

【0026】グリチルリチン類の添加量の上限はグリチルリチン類自体が澄明な溶液となる量であり、その量はグリチルリチン類の種類により異なるが、グリチルリチン酸ジカリウム塩では85g/100ml程度である。10 本発明の組成物の溶液の濃度は、適宜選択し得るが、例えばアクレアシン類の濃度として0.001~30%程度、グリチルリチン類濃度はアクレアシン類が可溶化するのに必要な濃度であり、例えば0.001~85%、好ましくは0.1~5%、さらに好ましくは0.5~2%が挙げられる。

【0027】本発明の組成物を製造するためには、例えば、上記組成のアクレアシン類とグリチルリチン類とを混合し、必要であれば、さらに公知のpH調整剤、等張化剤、安定化剤、増量剤、防腐剤等を適宜混合してもよい。20 混合に際しては、例えば、グリチルリチン類を前記の水性溶媒にて溶解した溶液とアクレアシン類を混合するか、アクレアシン類を分散した水性溶媒と、グリチルリチン類の乾燥または溶液を混合するか、または、それぞれの組成物の構成成分の乾燥物を直接水性溶媒に混合してもよい。

【0028】可溶化に際してその手段は特に限定されないが、前述したように超音波処理すると特に好ましく、処理時間の長さ依存して溶解量は増加する。5~120分間の処理時間が好ましいが、さらに好ましくは30 30~60分である。水性組成物等の溶液を調製するに際しては、滅菌状態の溶液、例えば滅菌蒸留水等を用いることが好ましい。また、0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターなどによる無菌処理や、その他の加熱処理、殺菌ガス等による無菌処理を行うことが好ましい。

【0029】本発明の組成物は水性組成物あるいはその乾燥組成物のいずれでもよいが、乾燥組成物は、アクレアシン類が安定に保存されることから特に好ましい。乾燥組成物を簡単に得るには、一度水性組成物とした溶液を各種の乾燥手段により乾燥物とする方法などが挙げら 40 れる。乾燥手段としては、例えば、凍結乾燥、スプレードライ法、減圧乾燥などが汎用されているが、特に凍結乾燥法が好ましい。

【0030】以上の製造法を具体的に例示すると、上記の組成の各成分を滅菌蒸留水にて可溶化した後、0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターにより無菌濾過し、バイアル、アンプルなどに分注するか、または凍結乾燥することにより調製し、必要により用時、注射用蒸留水などで溶解して水性組成物とすればよい。このようにして得 50 られた本発明の水性または乾燥組成物は、注射剤として

用いられることが多いが、その他経口や経鼻投与用の製剤として使用することもできる。

【0031】本発明の組成物は安全性の高いグリチルリチン類を用いることにより、他の可溶化剤を用いる製剤よりも安全性の面で有利であり、さらに組成物中でのアクレアシン類の安定性は、乾燥状態で特に熱に対する保存安定性において優れた結果を示した。本発明においては、アクレアシン類の可溶化力を高めるために、溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクレアシン類の溶解量が著しく増加する。

【0032】サリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加する場合は、グリチルリチン類1重量部に対してサリチル酸ナトリウムは0.1重量部以上、また安息香酸ナトリウムは2重量部以上添加することにより用量依存的にアクレアシン類の溶解量は増える。例えば、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して、サリチル酸ナトリウム0.2重量部添加したときのアクレアシンA $\gamma$ の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して約6.5重量部であるが、サリチル酸ナトリウムの添加量を5重量部にすると、アクレアシンの溶解量は約3倍の18重量部まで増加する。

【0033】同様に、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して、安息香酸ナトリウム2重量部添加したときのアクレアシンA $\gamma$ の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して約6重量部であるが、安息香酸ナトリウムの添加量を10重量部にすると、アクレアシンの溶解量は16重量部まで増加する。以上に述べたアクレアシン類とグリチルリチン類を含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物、あるいはアクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物の再溶解物は澄明であり、医薬品として安全に投与できるものである。

【0034】上記のアクレアシン類組成物を公知の輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合は、混ぜた後に白濁が見られる。この白濁を防止するために、特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩を添加することにより白濁が防止することができる。例えば、アクレアシンA $\gamma$ 1重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム2重量部以下で可溶化させ、生理食塩液で50倍以上に希釈すると白濁する。このとき、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、システイン塩酸塩などのアミノ酸を、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して0.1重量部以上添加すると白濁が防止できる。

【0035】上記のアミノ酸類を、アクレアシン類とグリチルリチン類を含有する組成物に添加してもよいし、アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する組成物に添加

してもよい。アミノ酸類の添加量は、可溶化剤の種類およびその使用量により異なるが、通常は可溶化剤1重量部に対して0.1~0.5重量部あるいは水性組成物の約1~2%程度含有するように使用すればよい。アミノ酸類の添加と上記のサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムの添加順序などの限定はない。

【0036】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0037】

【実施例1】アクレアシンAγ100mgとグリチルリチン酸ジカリウム（丸善化成社製）1000mgをとり、無菌蒸留水100mlを加え、超音波洗浄器（BRANSON社製 Type2200型 45KHz、80W）にて10分間超音波処理し、可溶化させて澄明な溶液を得た。次いで0.22μmのメンブランフィルターにより無菌濾過後、バイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、窒素置換、打栓、巻き締めし、用時溶解型凍結乾燥製剤（製剤A）を得た。

\*  
アクレアシンAγ含量の測定

\*【0038】次にアクレアシンAγ100mgとデオキシコール酸ナトリウム（シグマ社製）1000mgをとり、以下同様に処理し、凍結乾燥製剤（製剤B）を得た。製剤Aおよび製剤Bを50℃に保存し、各時点で3バイアルずつを取り出し、各々を水：アセトニトリル（48：52）1mlにて溶解して、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、アクレアシンAγ含量を測定した。

【0039】HPLC条件

10 カラム：内径4.6×150mm

充填剤：YMC AM-302 ODS S-5 120Å（YMC社製）

移動相：水：アセトニトリル（48：52）

検出：UV220nm

流速：0.8ml/min

試料：サンプルに移動相1mlを加え溶解後5μl注入  
結果

【0040】

【表1】

製剤	可溶化剤	3バイアルの平均残存率（%）		
		開始時	50℃1週間	50℃2週間
A	グリチルリチン酸ジカリウム	100	79.0	72.6
B	デオキシコール酸ナトリウム	100	31.5	30.0

【0041】表1に示したように、50℃2週間保存後のアクレアシンAγ含量（残存%）は、Lot Aが72.6%、Lot Bが30.0%であり、デオキシコール酸ナトリウムで製剤化したものに比べグリチルリチン酸ジカリウムを用いて製剤化した方がはるかに熱に対する保存安定性が勝っていた。なおいずれのサンプルも水または水：アセトニトリルの添加により澄明な溶液となった。

【0042】

【実施例2】アクレアシンAγ100mgにグリチルリチン酸ジカリウム400mgを添加し、これに無菌蒸留水100mlを加え、攪拌し可溶化した後、0.22μmのメンブランフィルターで無菌濾過し、無菌的に1mlずつアンフルに分注・熔閉し、水性注射剤を得た。

【0043】

【実施例3】グリチルリチン酸モノアンモニウム（丸善 50

化成社製）800mgに無菌蒸留水400mlを加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いてpHを7.0に調製した後無菌蒸留水を加え全量を500mlとした。これにアクレアシンAγ100mgを添加し、超音波洗浄器（10分間）によって可溶化させた後0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に5mlずつアンフルに分注し熔閉した。

【0044】

【実施例4】アクレアシンDγ50mgにグリチルリチン酸ジカリウム500mgを添加し、無菌蒸留水50mlを加え超音波洗浄器を利用し可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い窒素充填、打栓、巻き締めし、用時溶解型製剤を得た。

【0045】

【実施例5】アクレアシンAγ100mg、グリチルリ

チン酸ジカリウム600mg、マンニット400mgをとり、これに無菌蒸留水100mlを加えて攪拌し可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い用時溶解注射剤を得た。

## 【0046】

【実施例6】アクレアシンAγ100mg、グリチルリチン酸ジカリウム500mg、グルコース500mgをとり、これに無菌蒸留水100mlを加えて攪拌し可溶化し、0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつアンプルに分注した。そのうち1本をとり、注射筒で全量吸引し500mlの点滴用生理食塩液に加え、点滴用注射剤を得た。

## 【0047】

【実施例7】アクレアシンAα40mgとグリチルリチン酸ジカリウム160mgをとり、無菌蒸留水40mlを加えて攪拌し可溶化し、0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0048】

【実施例8】アクレアシンDα40mgとグリチルリチン酸ジカリウム400mgをとり、無菌蒸留水100mlを加え、超音波洗浄器を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、窒素充填、打栓、巻締めし、用時溶解注射剤を得た。

## 【0049】

【実施例9】アクレアシンAγ500mgとグリチルリチン酸ジカリウム200mgをとり、無菌蒸留水20mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0050】

【実施例10】アクレアシンAγ1500mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びサリチル酸ナトリウム500mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0051】

【実施例11】グリチルリチン酸モノアンモニウム(丸善化成社製)100mgに無菌蒸留水8mlを加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いてpHを6.0に調製した後無菌蒸留水を加え全量を10mlとした。これにアクレアシンAγ1000mgを添加し、超音波洗浄器(60分間)によって可溶化させた後0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に0.5mlずつアンプルに分注し熔閉した。

## 【0052】

【実施例12】アクレアシンAγ500mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及び安息香酸ナトリウム500mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0053】

【実施例13】アクレアシンAγ250mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びアスパラギン酸10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

## 【0054】

【実施例14】アクレアシンAγ230mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びグルタミン酸10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

## 【0055】

【実施例15】アクレアシンAγ220mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びシステイン塩酸塩10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

## 【0056】

【発明の効果】水難溶性であるアクレアシン類に対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。さらに、本発明の組成物はアクレアシン類の保存安定性に優れている。また、上記組成物にサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加することにより、アクレアシン類の溶解量を増加させることが可能となった。さらに、アミノ酸類を添加することにより輸液に混注しても白濁しない製剤を得ることが可能となった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 47/26

// C 0 7 K 7/56

C 0 7 K 99:00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G 7433－4 C

7306－4 H